



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(99) **SU** (11) **1428199** **A3**

(51) 4 C 07 D 311/58//A 61 K 31/35

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3826501/23-04

(22) 04.12.84

(31) 558081

(32) 05.12.83

(33) US

(46) 30.09.88. Бюл. № 36

(71) Жансен Фармасетика Н.В. (ВЕ)

(72) Ги Розалия Эжен Ван Ломмен,

Марсель Франс Леопольд Де Бруйн

и Марк Франсис Йозефин Сровен (ВЕ)

(53) 547.814.07 (088.8)

(56) Патент США № 4313955,

кл. 424-278, опублик. 1982.

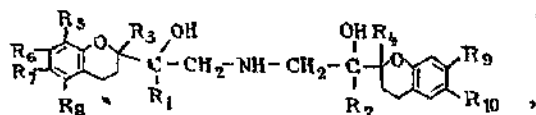
Патент США № 4380653,

кл. 549-366, опублик. 1983.

Вейганд-Хильгетат. Методы экспери-
мента в органической химии. М.:
Химия, с.500.

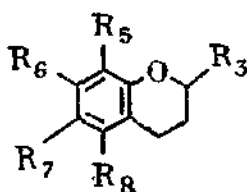
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
2,2'-ИМИНОБИСЭТАНОЛА ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-
АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ, ИЛИ ИХ СТЕРЕОХИМИ-
ЧЕСКИ ИЗОМЕРНЫХ ФОРМ (ЕГО ВАРИАНТЫ)

(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частности
к получению производных 2,2'-имино-
бисэтанол формулы (I)

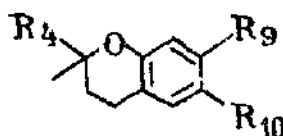


где R_1 и R_2 - H или C_1-C_4 -алкил; R_3
и R_4 - H или метил; R_5 - H; R_6 - H,
метил или метоксигруппа; R_7 - H или
галоген, C_1-C_4 -алкил; R_8 - H; R_{10} -
H или галоген, гидроксигруппа или
 C_1-C_4 -алкил, или их кислотно-адди-
тивных солей, или их стереохимически
изомерных форм, которые обладают Δ -

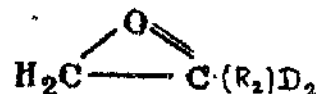
адреноблокирующей активностью. Цель
изобретения - разработка способа по-
лучения новых соединений указанного
класса, которые обладают ценными
биологически активными свойствами.
Получение целевых соединений ведут
из амина формулы $D_1-OHCR_1-CH_2-NH_2$
(или D_2 и R_2), где R_1 и R_2 указано,
а D_1 -группа



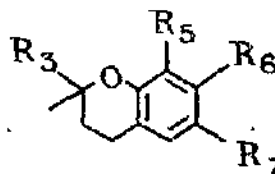
D_2 -группа формулы



где R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 указано,
и окиси этилена формулы



(или R_1 и D_1), где R_2 , R_1 - указано,
и D_2 -группа указана, где R_4 , R_9 и
 R_{10} - указано выше, а D_1 -группа



в среде низшего алканола при кипяче-
нии и выделяют целевой продукт в ви-
де основания или переводят его в кис-

РИФ-К

(99) **SU** (11) **1428199** **A3**

лотно-аддитивную соль действием соответствующей кислоты, и/или кислотнo-аддитивную соль переводят в основан-

ие действием щелочи, и/или переводят ее в стереохимически изомерную форму. 2 с.п. ф-лы, 4 табл.

Изобретение относится к способу получения новых соединений производных 2,2'-иминобисэтанол, которые обладают β -адреноблокирующей активностью.

Цель изобретения - получение новых производных 2,2'-иминобисэтанол, которые обладают ценными биологическими активными свойствами.

Пример 1. В течение недели перемешивают 1,3 ч. (В)-5-бром-3,4-дигидро-2-оксиранил-2Н-1-бензпирана в 64 ч. метанола, насыщенного аммиаком. Продукт фильтруют (и откладывают), а фильтрат испаряют. Остаток переносят в метанол и обрабатывают 2,1 ч. (В)-6-бром-3,4-дигидро-2-оксиранил-2Н-1-бензпирана, после чего перемешивают при кипячении 3 ч. Продукт фильтруют и кристаллизуют вместе с отложенным продуктом из ацетонитрила с получением 0,96 ч. (36,4%) (В,В)- α, α' -[иминобис(метилден)]бис[6-бром-3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-метанола], т.пл. 195,4°C (1).

Пример 2. Смесь 1,5 ч. (А)-3,4-дигидро-2-оксиранил-2Н-1-бензпиран-6-карбонитрила; 1,45 ч. (В)- α -(аминометил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-метанола и 40 ч. этанола перемешивают с кипячением сутки. Продукт кристаллизуют при охлаждении, фильтруют и сушат с получением 1,2 ч. (40,5%) (А,В)-2-[2-[2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-ил)-2-гидроксиэтил]амино]-1-гидроксиэтил]-3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-6-карбонитрила, т.пл. 154°C (2).

По аналогичной методике при эквивалентных количествах соответствующих исходных продуктов получены следующие соединения, представленные в табл. 1 формулы А

Пример 3. По методике примера 2, используя соответствующие исходные соединения, получают соедине-

ния, представленные в табл. 2 и 3 формулы Б и В.

Аналогичным способом также получены: (А,А)- α, α' -(иминобисметил)бис[2,3-дигидро-2-бензпиранметанол], т.пл. 154,2°C (соединение 65); (А,А)- α -[[2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-ил)-2-гидроксиэтил]амино]метил]-3,4-дигидро-2-метил-2Н, 1-бензпиран-2-метанол, этандиоат, т.пл. 179°C (соединение 66); (А,А)- α, α' -(иминобисметилден)бис[3,4-дигидро-2-метил-2Н-1-бензпиран-2-метанол], хлоргидрат, моногидрат, т.пл. 134,5°C (соединение 67); (А,В)- α -[[2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-ил)-2-гидроксиэтил]амино]метил]-3,4-дигидро-2-метил-2Н-1-бензпиран-2-метанол, этандиоат (1:1), моногидрат, т.пл. 165,8°C (соединение 68); (В,А)- α -[[2-(3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-ил)-2-гидроксиэтил]амино]метил]-3,4-дигидро-2-метил-2Н-1-бензпиран-2-метанол, этандиоат (1:1), т.пл. 165,2°C (соединение 69).

Пример 4. В 120 ч. этанола переносят 11 ч. (А,В)- α, α' -(иминобис(метилден)]бис[6-фтор-3,4-дигидро-2Н-бензпиран-2-метанола] и к полученной смеси добавляют 8 ч. 2-пропанола, насыщенного хлористым водородом. После перемешивания в течение 1 ч продукт отфильтровывают и дважды кристаллизуют из этанола. Полученный продукт отфильтровывают и переносят в трихлорметан. Органический слой последовательно промывают 5%-ным раствором гидроокиси натрия, 1%-ным раствором гидроокиси натрия и водой, сушат, фильтруют и испаряют. Твердый остаток переносят в кипящий ацетонитрил, и продукт кристаллизуют с получением 0,9 ч. (АВ)₁- α, α' -(иминобис(метилден)]бис[6-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-метанола], т.пл. 156,4°C (соединение 70).

Пример 5. В 120 ч. этанола переносят 11 ч. (А,В)- α, α' -[иминобис(метилден)] бис[6-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-метанола] и к полученной смеси прибавляют 8 ч. 2-пропанола, насыщенного хлористым водородом. Осадок отфильтровывают, а фильтрат испаряют. Остаток переносят в 80 ч. кипящего этанола. Выпавший осадок отфильтровывают, а фильтрат испаряют. Остаток переносят в трихлорметан. Органический слой последовательно промывают 10%-ным раствором гидроксида натрия и водой, сушат, фильтруют и испаряют. Остаток дважды перекристаллизовывают из ацетонитрила. Продукт фильтруют и сушат с получением 2 ч. (А,В)- α, α' -[иминобис(метилден)] бис[3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-метанола], т.пл. 161,7°C (соединение 71).

Пример 6. В 30 ч. этанола растворяют 10 ч. хлоргидрата (А⁺А⁺)- α, α' -[иминобис(метилден)] бис[3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-метанола], после чего добавляют 20 ч. 10%-ного раствора гидроксида натрия. Затем смесь трижды экстрагируют трихлорметаном. Объединенные органические фазы испаряют, а остаток сушат в вакууме при 80°C с получением 4,4 ч. (А⁺А⁺)- α, α' -[иминобис(метилден)] бис[3,4-дигидро-2Н-1-бензпиран-2-метанола], т.пл. 130,8°C, (α)₅₈₉ = +121,50° (с = 1% СН₃ОН) (соединение 7).

Полезные характеристики β -адренорецептор-блокирующей активности соединений (I) иллюстрируются испытаниями in vitro с использованием испытания на правом предсердии морских свинок и испытания на трахеальном кольце морских свинок.

1. Испытание на правом предсердии морских свинок (β_1).

У морских свинок (400±50 г) вырезают самопроизвольно быющиеся правые предсердия. Треугольную полоску предсердия, включающую синусно-предсердный узел, вырезают вместе с передней полостью веной. Вену закрепляют на стеклянном мышцедержателе, а противоположную предсердную мышцу соединяют с изометрическим датчиком Грасса. Предсердия подвешивают с приложением оптимальной преднагрузки в 100 мл раствора Кребса-Хензельманга, содержащем 2 г/л глюкозы, при 37,5°C и аэриру-

ют 95% О₂ и 5% СО₂. Частоту сокращений и сокращающее усилие записывают с помощью изометрического датчика "Грасс FTO3C". Выходные сигналы усиливают усилителем изометрического датчика (J.S.1) через кардиотахометр (J.S.1) и записывают на ХУУ'-самописец "Ханнуэлл". По истечении 45-минутного периода стабилизации производят инфузию изопrenalина с линейно возрастающими дозами на протяжении 7 мин. Это вызывает связанное с дозой увеличение частоты сокращений (а). После вымывания изопrenalина следует 15-минутный период стабилизации. Затем на протяжении 30 мин в среду ванны добавляют изучаемое лекарственное средство. На протяжении этого периода инкубирования определяют возможные прямые хронотропические и инотропические эффекты лекарственного средства. Вслед за этим получают вторую кривую доза-отклик для изопrenalина при инфузии на протяжении 10 мин (b). Графически оценивают угол увеличения частоты сокращений для каждого периода добавления изопrenalина и рассчитывают отношение b/a. На основании экспериментов с использованием растворителей отношение, меньшее 0,70, считается критерием ингибирующей активности. Значения ED₅₀ оцениваются графически.

2. Испытание на трахеальном кольце морских свинок (β_2).

У морских свинок (400±50 г) вырезают трахею. Из каждой трахеи вырезают четыре кольца, приблизительной шириной 8 мм. Хрящевые участки трахеального кольца устанавливают горизонтально между двумя металлическими тягами, одна из которых крепится к стеклянному держателю органа, а другая соединена с изометрическим датчиком Грасса. Благодаря такой конструкции гладкая мышца трахеи подвешивается оптимальным образом, т.е. между хрящевыми участками. Препарированные кольца подвешивают в камере для органа на 100 мл, заполненной раствором Tyrode, выдерживаемом при 15°C и аэрируемом 95% О₂ и 5% СО₂. Препарат на протяжении эксперимента сохраняют в состоянии натяжения с усилием 1,5 г. Записываемые изменения натяжения являются таким образом выражением сокращения или релаксации. По прошествии периода стабилизации

(30 мин) сокращение вызывает добавление метахолина (1 мкг/мл) в ванну на протяжении 10 мин. Добавление изопrenalина (0,08 мкг/мл) в течение 4 мин в присутствии метахолина вызывает релаксацию трахеального кольца. Эту процедуру повторяют дважды перед добавлением испытываемого лекарственного средства (t 33 мин, t 19 мин) и один раз спустя 30 мин после добавления лекарственного средства. На протяжении периода инкубирования измеряют возможные прямые эффекты лекарственного средства. В качестве критерия эффективности используется 50%-ное ингибирование вызываемого агонистом отклика, а значения ED₅₀ в доверительных пределах определяются с помощью пробит-анализа.

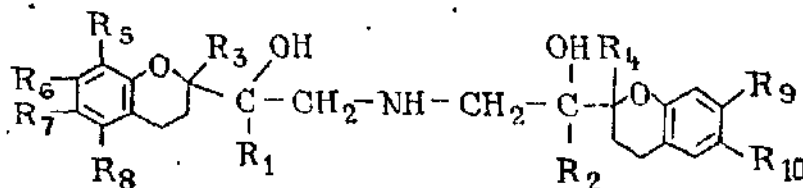
Отношение значений ED₅₀, полученных для испытания на трахеальном кольце (β₁) и испытания на правом предсердии (β₁), может рассматриваться как индекс кардиоизбирательности испытываемого лекарственного средства.

Типичные результаты, полученные в экспериментах на ряде соединений формулы (I), приведены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что соединения общей формулы (I) обладают более высоким индексом кардиоизбирательности.

Формула изобретения

1. Способ получения производных 2,2'-иминобисэтанола формулы (I)



где R₁ и R₂ - водород или C₁-C₄-алкил;

R₃ и R₄ - водород или метил;

R₅ - водород;

R₆ - водород, метил или метоксигруппа;

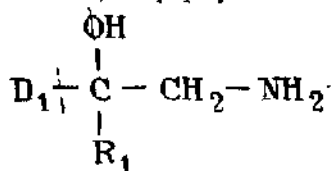
R₇ - водород или галоген; C₁-C₄-алкил, ациламиногруппа, цианогруппа, гидроксигруппа или метилсульфониламиногруппа;

R₈ - водород или C₁-C₄-алкил;

R₉ - водород;

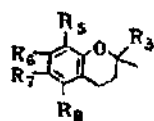
R₁₀ - водород или галоген, гидроксигруппа или C₁-C₄-алкил,

или их кислотно-аддитивных солей, или их стереохимически изомерных форм, отличающийся тем, что амин общей формулы



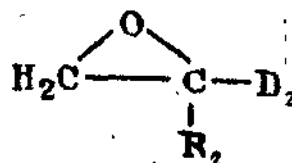
где R₁ имеет указанные значения;

D₁-группа



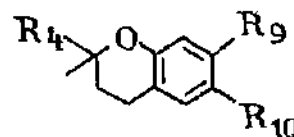
где R₃, R₅-R₈ имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию с окисью этилена



где R₂ имеет указанные значения;

40 D₂-группа

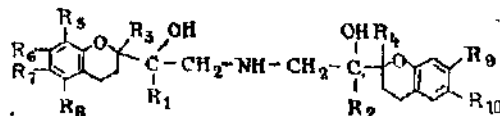


где R₄, R₉ и R₁₀ имеют указанные значения,

45 в среде низшего алканола при кипячении и выделяют целевой продукт в виде основания или в виде кислотно-аддитивной соли действием соответствующей кислоты, и/или переводят соль в основание действием щелочи, и/или переводят ее в стереохимически изомерную форму.

50 2. Способ получения производных 2,2'-иминобисэтанола формулы

55



где R_1 и R_2 - водород или C_1-C_4 -алкил;

R_3 и R_4 - водород или метил;

R_5 - водород;

R_6 - водород, метил или метоксигруппа;

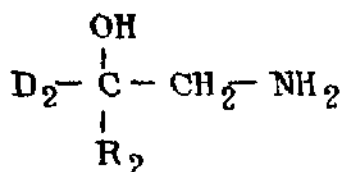
R_7 - водород или галоген, C_1-C_4 -алкил, ацетиламиногруппа, цианогруппа, гидроксигруппа или метилсульфонил-аминогруппа;

R_8 - водород или C_1-C_4 -алкил;

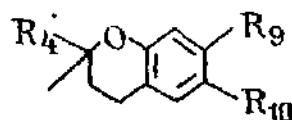
R_9 - водород;

R_{10} - водород или галоген, гидроксигруппа или C_1-C_4 -алкил,

или их кислотно-аддитивных солей, или их стереохимически изомерных форм, отличающийся тем, что амин общей формулы



где R_2 имеет указанные значения, D_2 -группа

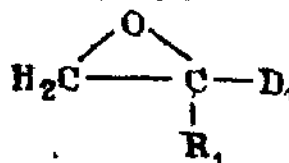


5

где R_9 и R_{10} имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию с окисью этилена общей формулы

10

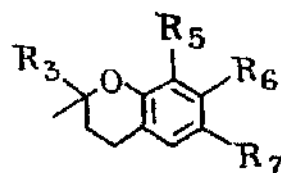


15

где R_1 имеет указанные значения,

20

D_1 -группа



25

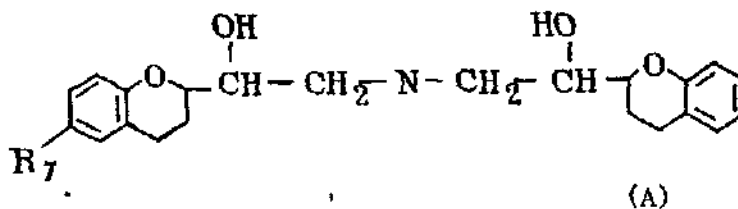
в среде низшего алканол при кипячении и выделяют целевой продукт в виде основания или переводят его в

кислотно-аддитивную соль действием соответствующей кислоты, и/или кислотно-аддитивную соль переводят в основание действием щелочи, и/или

30

переводят ее в стереохимически изомерную форму.

Т а б л и ц а 1

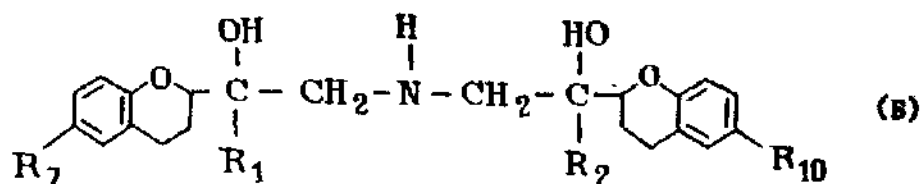


(A)

Соединение, №	R^7	Изомер	Т.пл., °C
3	CN	AA	160,5
4	CN	BA	135,5
5	CN	BB	145,1
6	Br	AA	196,0

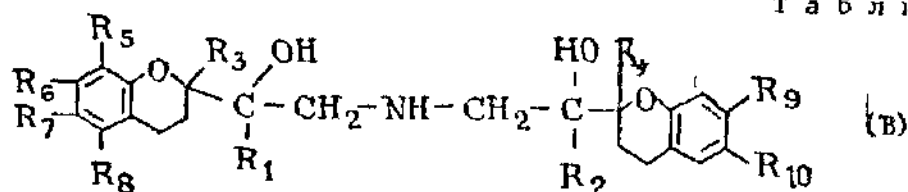
*Соль с этандикарбоновой кислотой (1:1).

Т а б л и ц а 2



Соединение, №	R ₁	R ₂	R ₇	R ₁₀	Изомер	Т.пл., °C	(с = 1% в метаноле), град
7	H	H	H	H	A ⁺ A ⁺	-	+121,4
8	H	H	H	H	BB	156,2	-
9	H	H	H	H	AB	147,5	-
10	H	H	H	H	AA	146	-
11	H	H	H	H	A ⁺ B ⁺	-	+12,49
12*	H	H	H	H	A ⁺ B ⁺	163	-
13	H	H	H	H	A ⁺ B ⁻	165,5	-
14*	H	H	H	H	A ⁺ B ⁻	162	-
15*	H	H	H	H	A ⁻ B ⁺	161	-
16*	H	H	H	H	A ⁻ B ⁻	163	-
17	H	H	F	F	AB	141	-
18	H	H	CH ₃	CH ₃	AB	139,2	-
19	CH ₃	CH ₃	H	H	AB	144	-
20	H	H	F	F	AA	140	-
21	H	H	CH ₃	H	A ⁺ A ⁻	158	-4,53
22	H	H	CH ₃	H	AB	143	-
23	H	H	CH ₃	H	AA	142	-
24	H	H	F	H	BA	138	-
25*	CH ₃	H	H	H	AA	177	-
26	H	H	CH ₃	H	BA	146	-
27	H	H	CH ₃ CONH	H	AB	175	-
28	H	H	CH ₃ CONH	H	BA	167	-
29	H	H	CH ₃ CONH	H	AA	172	-

*Этандиоат (1:1).



Соединение, Р	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₃	R ₄	Изомер	Т.пл., °C
30	H	CH ₃	H	H	H	H	AB	162
31	H	CH ₃	H	H	H	H	AA	153
32	H	CH ₃	H	H	H	H	BA	152,2
33	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	AB	168
34	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	BB	177,5
35	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	AA	168
36	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	AA	150
37	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	AB	165
38	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	BB	159
39	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	BA	166,8
40	H	H	H	H	H	H	A ⁻ A ⁻	141
41	H	H	H	H	H	H	B ⁺ B ⁺	172,5
42	H	H	H	H	H	H	B ⁻ B ⁻	162
43	-(CH ₂) ₄	-	H	H	H	H	AA	148
44	-(CH ₂) ₄	-	H	H	H	H	BA	152
45**	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	AA	229
46***	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	BB	225
47	-(CH ₂) ₄	-	H	H	H	H	AB	152
48	-(CH ₂) ₄	-	H	H	H	H	BB	122
49	H	H	CH ₃ O	H	H	H	AA	135
50	H	H	CH ₃ O	H	H	H	AB	132,5
51	H	H	CH ₃ O	H	H	H	BA	128
52	H	H	CH ₃ O	H	H	H	BB	134
53	H	H	H	H	H	H	B ⁺ B ⁺	166
54**	H	H	HO	H	H	H	A ⁺ A ⁺	238
55*	H	H	HO	H	H	H	AB	168,5
56***	H	H	HO	H	H	H	BA	202
57	H	H	HO	H	H	HO	AA	145
58	H	H	CH ₃ SO ₂ NH	H	H	H	BA	139

Соединение, №	R ₁	R ₄	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	Изомер	Т.пл., °C
59	H	H	CH ₃ SO ₂ NH	H	H	H	AA	175,2
60	H	CH ₃ O	H	H	H	H	BB	147,7
61	H	H	F	H	H	F	A ⁺ A ⁺	143,6
62	H	CH ₃ O	H	H	H	H	AB	140,4
63	H	CH ₃ O	H	H	H	H	AA	133,4
64	H	CH ₃ O	H	H	H	H	BA	148,5

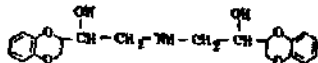
*Этанジオат (1:1)

**Хлоргидрат

***Этанジオат (1:1), моногидрат

Т а б л и ц а 4

Соединение, №	R ₁	R ₄	R ₇	R ₁₀	Изомер	Соль/основание	η _D ²⁰	η _D ²⁵	η _D ³⁰
8	H	H	H	H	BB	Основание	0,0013	2,8	2,154
9	H	H	H	H	AB	—"	0,00085	2,2	2,614
10	H	H	H	H	AA	—"	0,00054	2,2	4,074
12	H	H	H	H	A ⁺ B ⁺	(COOH) ₂	0,00019	2,5	13,157
14	H	H	H	H	A ⁺ B ⁻	(COOH) ₂	0,00016	0,63	3,938
15	H	H	H	H	A ⁻ B ⁺	(COOH) ₂	0,0025	>2,5	>1,000
16	H	H	H	H	A ⁻ B ⁻	(COOH) ₂	0,00046	>2,5	>5,435
17	H	H	F	F	AB	Основание	0,00063	>10	>15,873
18	H	H	CH ₃	CH ₃	AB	—"	0,00023	1,3	5,652
19*	H	H	H	H	AB	—"	0,0012	5,0	4,166
20	H	H	F	F	AA	—"	0,0025	>10	>4,000
7	H	H	H	H	A ⁺ A ⁺	—"	0,00024	3,0	12,500
21	H	H	H	H	A ⁺ A ⁻	—"	0,0025	≥10	—
22	H	H	CH ₃	H	AB	—"	0,00043	8,9	20,698
23	H	H	CH ₃	H	AA	—"	0,0004	≥10	≥25,000
24	H	H	F	H	BA	—"	0,0008	5,0	6,250
25**	H	H	H	H	AA	(COOH) ₂	0,0004	5,0	12,500
26	H	H	CH ₃	F	BA	Основание	0,00016	2,2	13,750
27	H	H	CH ₃ CONH	H	AB	—"	0,0025	—	—
28	H	H	CH ₃ CONH	H	BA	—"	0,00031	0,04	129
29	H	H	CH ₃ CONH	H	AA	—"	0,0013	0,14	108
30	H	CH ₃	H	H	AB	—"	0,00071	5,0	7,042
31	H	CH ₃	H	H	AA	—"	0,0025	6,0	2,400
32	H	CH ₃	H	H	BA	—"	0,00063	≥10	>15,873
36*	H	CH ₃	H	H	AA	—"	0,0025	>10	>4000

Соединение, №	R ₆	R ₈	R ₇	R ₁₀	Измер	Соль/основание	B ₁ ^{***}	B ₂ ^{***}	B ₃ /B ₁	
37 [*]	H	CH ₃	H	H	AB	Основание	0,0013	>2,5	>1923	
39	H	CH ₃	H	H	BA	-"-	0,0025	>2,5	>1000	
43	-(CH ₂) ₄	-	H	H	AA	-"-	0,0025	-	-	
46	H	H	CH ₃	CH ₃	BB	-"-	0,0025	-	-	
47	-(CH ₂) ₄	-	H	H	AB	-"-	0,0025	-	-	
2	H	H	CN	H	AB	-"-	0,0025	>0,63	>252	
6	H	H	Br	H	AA	(COOH) ₂	<0,04	-	-	
1	H	H	Br	H	BB	Основание	0,04	-	-	
54	H	H	HO	H	AA	HCl	0,00031	0,31	1000	
57	H	H	HO	HO	AA	Основание	0,00063	-	-	
66 ^{**}	H	H	H	H	AA	-"-	0,01	>10	>1000	
58	H	H	CH ₃ SO ₂ NH	H	BA	-"-	0,00063	-	-	
59	H	H	CH ₃ SO ₂ NH	H	AA	-"-	0,063	-	-	
68 ^{**}	H	H	H	H	AB	-"-	<0,0025	-	-	
62	H	OCH ₃	H	H	AA	-"-	<0,0025	-	-	
64	H	OCH ₃	H	H	BA	Основание	~0,001	-	-	
						AA	Основание	0,0025	1,25	-

* R₆ = CH₃, *** B₁ = значение ED₅₀ в мг/л на предсердии морской свинки;
 ** R₆ = CH₃, *** B₂ = значение ED₅₀ в мг/л на трёхх морской свинки.

Составитель И.Дьяченко
 Редактор А.Долинич Техред А.Кравчук Корректор В.Бутяга

Заказ 4870/59

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4.

